

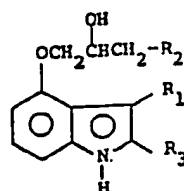


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

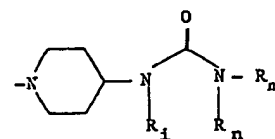
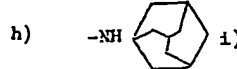
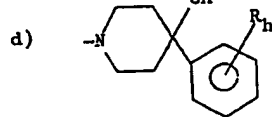
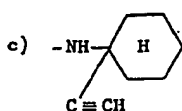
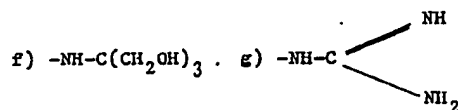
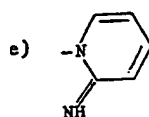
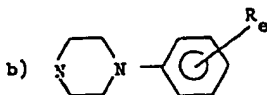
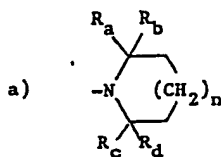
(51) Internationale Patentklassifikation ³ : C07D 209/08, 209/42, 401/14, 401/12, 403/12; A61K 31/40// G07D 405/12		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 80/00152 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. Februar 1980 (07.02.80)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH79/00091 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. Juni 1979 (20.06.79) (31) Prioritätsaktenzeichen: 7235/78 7240/78 491/79 496/79 (32) Prioritätsdaten: 3. Juli 1978 (03.07.78) 3. Juli 1978 (03.07.78) 18. Januar 1979 (18.01.79) 18. Januar 1979 (18.01.79) (33) Prioritätsland: CH (71) Anmelder: SANDOZ AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel (CH).		(72) Erfinder: BERTHOLD, Richard; Ahornstrasse 9, CH- 4103 Bottmingen (CH). (81) Bestimmungsstaat: CH Veröffentlicht: mit dem internationalen Recherchenbericht	
(54) Title: 3-AMINOPROPOXY-ARYL DERIVATES, PREPARATION AND USE THEREOF (54) Bezeichnung: 3-AMINOPROPOXYARYL-DERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG (57) Abstract New compounds having the following formula I,			
wherein R1 is hydrogen or methyl R3 is hydrogen, methyl, hydroxymethyl, carboxyl, alcoxycarbonyl having 2 to 5 carbon atoms, carbamoyl or cyano and R2 is one of the groups a) to i); these groups are:			
a)		b)	
c)		d)	
e)		f)	
g)		h)	
i)		j)	
and may be used as medicines. These compounds have antiarrhythmic, -adrenergic blocking and antihypertension properties; and in case of compounds carrying in position 2 of the indole cycle a cyano or carbamoyl group, -adrenergic blocking properties. These compounds are obtained by amination.			

(57) Zusammenfassung

Die neuen Verbindungen der Formel I,



worin R1 Wasserstoff oder Methyl bedeutet, R3 für Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, Carboxyl, Alkoxycarbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl oder Cyano steht und R2 eine Gruppe a) bis i) bedeutet, wobei Gruppe a) bis i) folgende Bedeutung besitzen:



können als Heilmittel verwendet werden. Sie besitzen antiarrhythmische -adrenergisch blockierende und antihypertensive Eigenschaften und, im Falle der Verbindungen, die in 2-Stellung des Indolringes eine Cyano- oder Carbamoylgruppe tragen, ausserdem -adrenergisch blockierende Eigenschaften. Man erhält sie durch Aminierung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

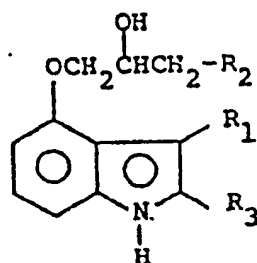
AT Österreich
BR Brasilien
CF Zentrale Afrikanische Republik
CG Kongo
CH Schweiz
CM Kamerun
DE Deutschland, Bundesrepublik
DK Dänemark
FR Frankreich
GA Gabun
GB Vereinigtes Königreich
JP Japan

LU Luxemburg
MC Monaco
MG Madagaskar
MW Malawi
NL Niederlande
RO Rumänien
SE Schweden
SN Senegal
SU Sowjet Union
TD Tschad
TG Togo
US Vereinigte Staaten von Amerika

3-AMINOPROPOXYARYL-DERIVATE, IHRE HERSTELLUNG
UND VERWENDUNG

Die Erfindung bezieht sich auf neue 3-Aminopropoxyaryl-Derivate.

5 Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



I

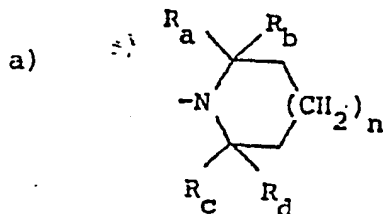
worin

R_1 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

R_3 für Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, Carboxyl, Alkoxycarbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl oder Cyano steht und

10

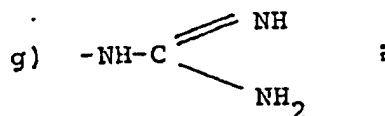
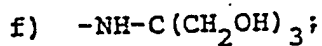
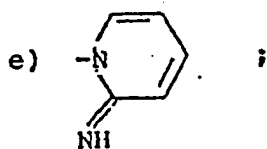
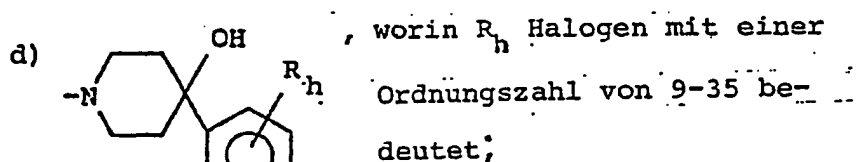
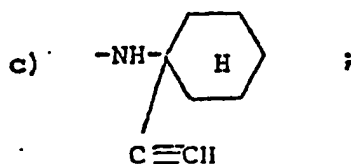
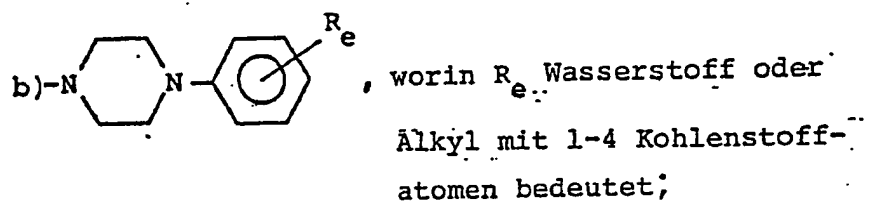
R_2 eine Gruppe a) bis i) bedeutet, wobei Gruppen a) bis i) folgende Bedeutung besitzen:

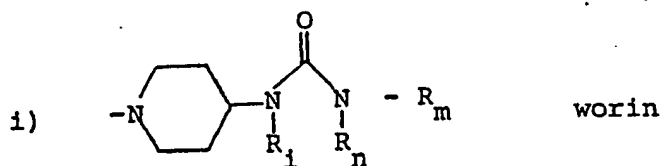


worin n für die Zahl



0 oder 1 steht und R_a bis R_d unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeuten;





R₁ zusammen mit R_n für gegebenenfalls durch
Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit
1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit einer
Ordnungszahl von 9 bis 35 substituiertes
o-Phenylen steht, und

falls R₃ Cyano bedeutet,

R₁ zusammen mit R_n ausserdem auch für Nieder-
alkylen steht, das durch 2 oder 3 Kohlen-
stoffatome das Stickstoffatom, an das R₁
gebunden ist, vom Stickstoffatom, an das R_n
gebunden ist, trennt und

R_m Wasserstoff oder ein aliphatischer, cyclo-
aliphatischer, cycloaliphatisch-aliphatischer,
araliphatischer oder aromatischer Rest oder
ein Acylrest bedeutet,

mit den Massgaben, dass

A) falls R₁ für Wasserstoff und R₂ für eine Gruppe b)
stehen,

R₃ Methyl, Hydroxymethyl, Carbamoyl oder Cyano
und

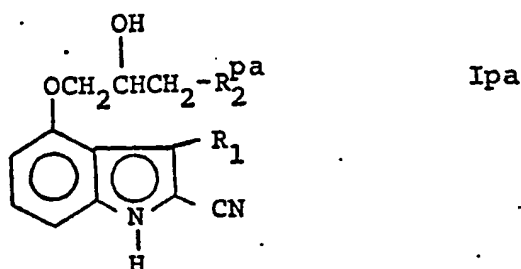
B) falls R₂ für eine Gruppe h) steht,

R₃ Wasserstoff, Carbamoyl oder Cyano bedeutet,

und deren physiologisch verträgliche hydrolysierbare
Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der
3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt.

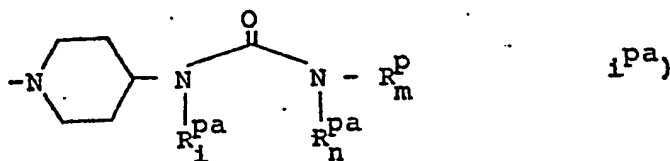


Eine Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus den Verbindungen der Formel Ipa,



worin

- 5 R_1 obige Bedeutung besitzt und
 R_2^{pa} eine Gruppe a), b), c) oder d) bedeutet, wobei diese Gruppen die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, oder für eine Gruppe i^{pa})



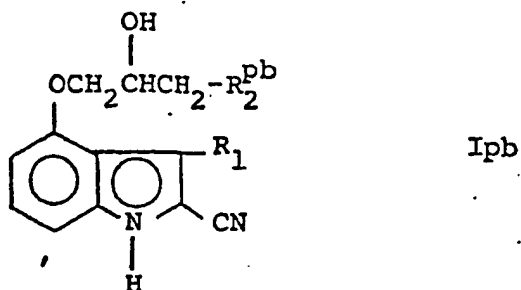
steht, worin

- 10 R_1^{pa} zusammen mit R_n^{pa} für unsubstituiertes o-Phenylen oder Alkylen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen steht und
 R_m^p Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 mono- oder gleich oder verschieden disubstituiertes Phenyl bedeutet.
- 15

In einer Untergruppe steht R_2^{pa} für eine Gruppe i^{pa}).

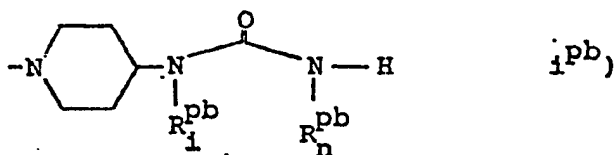


Eine andere Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus den Verbindungen der Formel Ipb,



worin

- R_1 obige Bedeutung besitzt und
 R_2^{pb} eine Gruppe a), b), c), e), f), g) oder h) bedeutet,
 wobei diese Gruppen die oben angegebene
 Bedeutung besitzen, oder für eine Gruppe i^{pb})

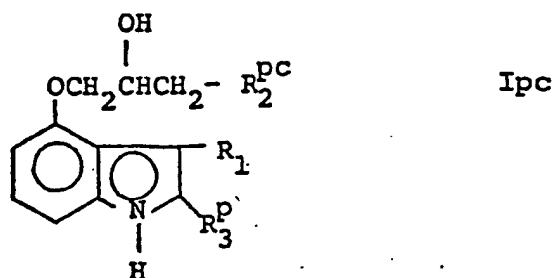


steht, worin

- R_i^{pb} zusammen mit R_n^{pb} für unsubstituiertes
 o-Phenylen oder Äthylen steht.

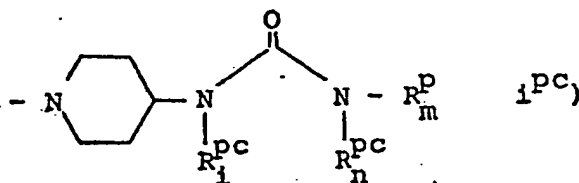
In einer Untergruppe steht R_2^{pb} für eine Gruppe i^{pb}). In
 einer anderen Untergruppe steht R_2^{pb} für eine Gruppe i^{pb}),
 in der R_i^{pb} zusammen mit R_n^{pb} unsubstituiertes o-Phenylen
 bedeutet.

Eine andere Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus den Verbindungen der Formel Ipc,



worin

- 5 R_1 obige Bedeutung besitzt,
 R_3^p Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, Carboxyl, Alkoxycarbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Carbamoyl bedeutet und
 R_2^{pc} eine Gruppe a), b), c) oder d) bedeutet, wobei diese Gruppen die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, oder für eine Gruppe i^{pc})
- 10



steht, worin

- R_1^{pc} zusammen mit R_n^{pc} unsubstituiertes o-Phenylen bedeutet und
 R_m^p die obige Bedeutung besitzt,
- 15 mit der Massgabe, dass

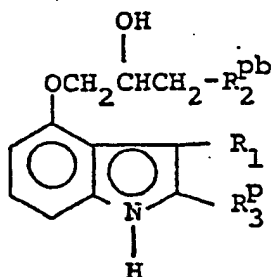


falls R_1 Wasserstoff bedeutet und R_2^{pc} für eine Gruppe
b) steht,

R_3^p Methyl, Hydroxymethyl oder Carbamoyl bedeutet.

- 5 In einer Untergruppe steht R_2^{pc} für eine Gruppe i^{pc}). In
einer anderen Untergruppe besitzt R_2^{pc} die oben ange-
gebene Bedeutung mit der Massgabe, dass, falls R_1
Wasserstoff und R_2^{pc} eine Gruppe i^{pc}) bedeuten,
 R_3^p nicht für Methyl steht.

- 10 Eine andere Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht
aus den Verbindungen der Formel Ipd,



Ipd

worin R_1 , R_2^{pb} und R_3^p obige Bedeutung besitzen,
mit den Massgaben, dass

A') falls R_1 Wasserstoff und R_2^{pb} eine Gruppe b) be-
deutet,

- 15 R_3^p für Methyl, Hydroxymethyl oder Carbamoyl
steht,

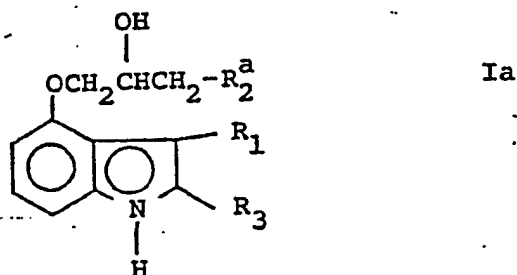
B') falls R_2^{pb} eine Gruppe h) bedeutet,

R_3^p für Wasserstoff oder Carbamoyl steht und

C') falls R_2^{pb} eine Gruppe i^{pb}) bedeutet,
 R_i^{pb} zusammen mit R_n^{pb} für unsubstituiertes
 o-Phenylen steht.

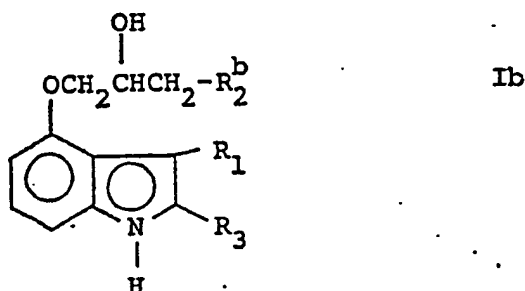
In einer Untergruppe stehen R_1 für Wasserstoff und R_3^p
 5 für Wasserstoff, Methyl, Carbamoyl, Aethoxycarbonyl
 oder Isopropoxycarbonyl. In einer anderen Untergruppe
 steht R_2^{pb} für eine Gruppe i^{pb}). In einer anderen
 Untergruppe besitzt R_2^{pb} die oben für R_2^{pb} in Formel
 I^{pd} angegebene Bedeutung, inklusive der Massgaben,
 10 mit der zusätzlichen Massgabe, dass, falls R_1 Wasser-
 stoff und R_2^{pb} eine Gruppe i^{pb}) bedeuten, R_3^p nicht für
 Methyl steht.

Eine Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus
 den Verbindungen der Formel Ia,



15 worin R_1 und R_3 obige Bedeutung besitzen und
 R_2^a für eine Gruppe a), b), c), d), e), g) oder
 h) steht, wobei diese Gruppen die oben bei
 der Definition von R_2 angegebene Bedeutung be-
 sitzen, inklusive der Massgaben A) und B)
 20 und deren physiologisch verträglichen hydrolysierbaren
 Derivaten, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der
 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt.

Eine andere Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus den Verbindungen der Formel Ib,



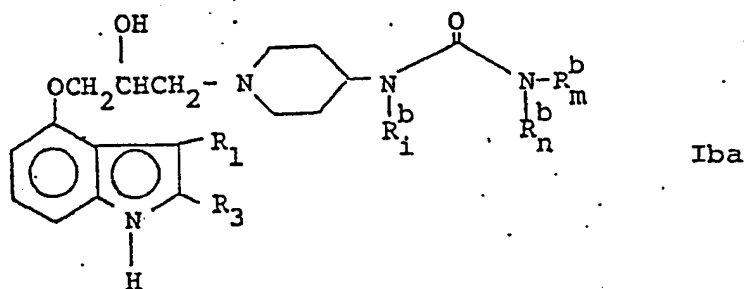
worin R_1 und R_3 obige Bedeutung besitzen und

5 R_2^b für eine Gruppe f) oder i) steht, wobei diese Gruppen obige Bedeutung besitzen,

und deren physiologisch verträglichen hydrolysierbaren Derivaten, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt.

10 In einer Untergruppe steht R_2^b für eine Gruppe i). In einer anderen Untergruppe ist R_m aromatisch. In einer anderen Untergruppe ist R_m nicht aromatisch. In einer anderen Untergruppe steht R_m nicht für Wasserstoff oder Alkyl.

15 Eine Gruppe von bevorzugten Verbindungen der Formel Ib besteht aus den Verbindungen der Formel Iba,



worin R_1 und R_3 obige Bedeutung besitzen,

R_i^b zusammen mit R_n^b gegebenenfalls durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 mono- oder gleich oder verschieden disubstituiertes o-Phenylen bedeutet und,

falls R_3 für Cyano steht,

R_i^b zusammen mit R_n^b ausserdem auch für Alkylen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, das durch 2 oder 3 Kohlenstoffatome das Stickstoffatom, an das R_i^b gebunden ist, vom Stickstoffatom, an das R_n^b gebunden ist, trennt, steht und

R_m^b für Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 mono- oder gleich oder verschieden disubstituiertes Phenyl steht,

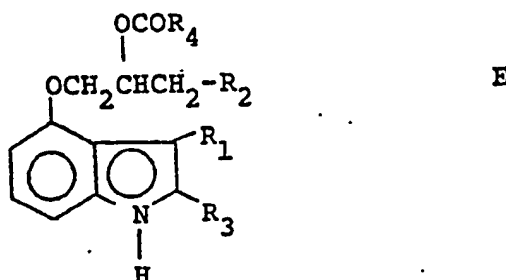
und deren physiologisch verträglichen hydrolysierbaren Derivaten, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt.

In einer Untergruppe bedeutet R_3 nicht Methyl, falls R_1 für Wasserstoff steht.

Physiologisch hydrolysierbare Derivate sind diejenigen Derivate, die unter physiologischen Bedingungen zu entsprechenden Verbindungen verseift werden, die eine Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette aufweisen.



Eine Gruppe von veresterten Derivaten besteht z.B. aus den Verbindungen der Formel E,



worin R_1 und R_3 obige Bedeutung besitzen, inklusive der Massgaben A) und B), und

- 5 R_4 für Alkyl mit 1-12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Phenylalkyl mit 7-12 Kohlenstoffatomen, im Phenylring durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen monosubstituiertes Phenyl oder Phenylalkyl mit 7-12 Kohlenstoffatomen, im Phenylring durch Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 mono- oder gleich oder verschieden
- 10 disubstituiertes Phenyl oder Phenylalkyl mit 7-12 Kohlenstoffatomen, oder im Phenylring durch Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen mono- oder gleich oder verschieden di- oder gleich oder verschieden trisubstituiertes Phenyl oder
- 15 Phenylalkyl mit 7-12 Kohlenstoffatomen steht.

20 Gruppen von physiologisch hydrolysierbaren Derivaten der Verbindungen der Formeln Ia, Ib und Iba bilden die entsprechenden Derivate, in denen R_4 obige Bedeutung besitzt.

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in freier Form vorliegt.

- R_1 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff; R_3 vorzugsweise Carboxyl oder Cyano, insbesondere Cyano; R_2 vorzugsweise eine Gruppe a), b), d) oder i), vorzugsweise b), d) oder i), insbesondere i); R_a , R_b , R_c und R_d vorzugsweise Alkyl; sie sind vorzugsweise identisch. Falls sie nicht identisch sind, steht eines von R_a und R_b und eines von R_c und R_d vorzugsweise für Wasserstoff.
- R_e bedeutet vorzugsweise Alkyl. Es steht vorzugsweise in o- oder p-, insbesondere in o-Stellung. R_h steht vorzugsweise in p-Stellung. R_i zusammen mit R_n bedeutet vorzugsweise wie oben definiertes o-Phenylen. Falls o-Phenylen substituiert ist, ist es vorzugsweise mono- oder di-, insbesondere monosubstituiert. Falls es monosubstituiert ist, steht der Substituent vorzugsweise in p-Stellung zu einem der beiden Stickstoffatomen. Falls es disubstituiert ist, stehen die Substituenten vorzugsweise in p-Stellung zu beiden Stickstoffatomen.
- Falls es substituiert ist, ist es vorzugsweise substituiert durch Halogen. Falls es polysubstituiert ist, sind die Substituenten vorzugsweise identisch. R_m bedeutet vorzugsweise Wasserstoff oder ein aliphatischer, araliphatischer oder aromatischer Rest, insbesondere Wasserstoff oder ein aliphatischer oder aromatischer Rest, z.B. eine wie oben definierte Gruppe R_m^p , insbesondere Wasserstoff. Falls R_m einen aliphatischen Rest bedeutet oder enthält, ist es z.B. ein Alkylrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen. Der Alkylrest kann substituiert sein durch z.B. Hydroxy, Alkoxy, Alkanoyloxy,



Alkylthio, Mercapto oder Halogen, wie z.B. in
Hydroxyäthyl. Falls R_m für einen araliphatischen Rest
steht, bedeutet es z.B. gegebenenfalls substituiertes
Benzyl oder Phenäthyl. Ein Cycloalkylrest oder Cyclo-
5 aliphatisch-aliphatischer Rest enthält z.B. 3 bis 8
Kohlenstoffatome im Kohlenwasserstoffring. Ein Acyl-
rest bedeutet z.B. Alkanoyl oder Alkoxycarbonyl. Ein
aromatischer Rest bedeutet z.B. gegebenenfalls substi-
tuiertes Phenyl. Falls R_m gegebenenfalls substituiertes
10 Phenyl bedeutet, ist es vorzugsweise unsubstituiert oder
mono- oder disubstituiertes Phenyl. Falls es mono-
substituiert ist, steht der Substituent vorzugsweise in
p-Stellung. Falls es disubstituiert ist, stehen die
Substituenten vorzugsweise in o- und p-Stellung. Falls
15 es polysubstituiert ist, sind die Substituenten vor-
zugsweise identisch. Die allfälligen Substituenten
sind vorzugsweise Halogen oder Alkoxy, insbesondere
Halogen. R_4 bedeutet vorzugsweise Alkyl oder Phenyl
bzw. Cycloalkyl, substituiertes Phenyl oder substitu-
20 iertes oder unsubstituiertes Phenylalkyl.

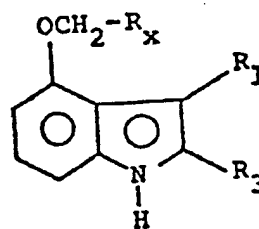
Alkyl (ausser wie hierunter für R_4 angegeben), Alkylthio
und/oder Alkoxy enthalten vorzugsweise 1 oder 2, ins-
besondere 1 Kohlenstoffatom(e). Alkoxycarbonyl oder
Alkanoyl vorzugsweise 2 oder 3, insbesondere 2 Kohlen-
25 stoffatome; falls es mehr als 3 Kohlenstoffatome ent-
hält, ist es vorzugsweise verzweigt in α -Stellung zur
Carbonylgruppe, wie z.B. in Isopropoxycarbonyl. n
bedeutet vorzugsweise die Zahl 0. Halogen steht vor-
zugsweise für Chlor oder Brom, insbesondere Chlor.



Niederalkylen enthält vorzugsweise 2 bis 7, insbesondere 2 oder 3, insbesondere 2 Kohlenstoffatome. Falls es 3 Kohlenstoffatome enthält, steht es vorzugsweise für Trimethylen.

- 5 Falls R_4 Wasserstoff bedeutet, enthält es vorzugsweise 3 bis 5 Kohlenstoffatome und ist vorzugsweise verzweigt, insbesondere in α -Stellung zur Carbonylgruppe, an die R_4 gebunden ist, wie z.B. in Isopropyl, tert-Butyl und 3-Pentyl, insbesondere steht es für tert-Butyl. Cyclo-
- 10 alkyl enthält vorzugsweise 5 oder 6 Kohlenstoffatome. Falls R_4 monosubstituiertes Phenyl oder Phenylalkyl bedeutet, steht der Substituent vorzugsweise in p-Stellung. Falls R_4 di- oder trisubstituiertes Phenyl oder Phenyl-
- 15 alkyl bedeutet, stehen die Substituenten vorzugsweise in m- und p-Stellung. Falls R_4 di- oder trisubstituiert ist, sind die Substituenten vorzugsweise identisch.

Man gelangt zu den erfindungsgemässen Verbindungen und deren Salzen, indem man entsprechende Verbindungen der Formel II,

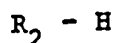


II

- 20 worin R_1 und R_3 obige Bedeutung besitzen und R_x für eine Gruppe steht, die bei der Umsetzung mit einem primären oder sekundären Amin eine 2-Amino-1-hydroxyäthylgruppe ergibt,



mit geeigneten Aminen der Formel III,



III

worin R_2 obige Bedeutung besitzt, umgesetzt und nötigenfalls die so erhaltenen Verbindungen der Formel I in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette zweckmässig verestert.

Die erfindungsgemässe Aminierung kann unter Verwendung von für die Herstellung bekannter 3-Amino-2-hydroxypropoxyaryl-Verbindungen bekannten Bedingungen erfolgen.

Als Gruppe R_x verwendet man beispielsweise die Gruppe
 10 $\begin{array}{c} -CH-CH_2 \\ | \\ O \end{array}$ oder ein Derivat dieser Gruppe, beispielsweise eine Gruppe der Formel $\begin{array}{c} -CH-CH_2Y \\ | \\ OH \end{array}$, worin Y für Chlor, Brom

oder eine Gruppe R_y-SO_2-O- steht, worin R_y Phenyl, Toly1 oder niederes Alkyl bedeutet. Y steht insbesondere für Chlor. Man verfährt vorzugsweise in Isopropanol oder in
 15 einem geeigneten Aether, wie Dioxan. Gegebenenfalls arbeitet man in einem Ueberschuss des Amins als Lösungsmittel.

Zweckmässig wird die Umsetzung in der Schmelze durchgeführt. Geeignete Temperaturen betragen etwa 20 bis etwa
 20 200°C, vorzugsweise arbeitet man bei Rückflusstemperatur, falls ein Lösungsmittel vorliegt.

Die allfällige Substitution der Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette kann analog zu für die Herstellung analoger Derivate von 3-Amino-2-hydroxypropoxyaryl-Verbindungen bekannten Methoden



- durchgeführt werden. Man verfährt beispielsweise unter den Bedingungen einer Veresterung, nötigenfalls unter selektiven Bedingungen, falls andere reaktionsfähige Gruppen vorliegen. Falls R_3 Hydroxymethyl oder Carbamoyl bedeutet, oder falls R_2 für eine Gruppe d) oder f) steht, wird die Veresterung selektiv in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette durchgeführt, gegebenenfalls unter vorübergehendem Schutz der anderen reaktionsfähigen Gruppe oder Gruppen, z.B. in Form einer Benzyloxygruppe für Hydroxy, und anschliessende selektive Spaltung solcher Schutzgruppen, z.B. durch Hydrogenolyse.

- Die erfindungsgemässen Verbindungen können in freier Form oder in Salzform vorliegen. Aus den Verbindungen in freier Form lassen sich in bekannter Weise Salze, z.B. Säureadditionssalze mit z.B. Malein-, Malon- oder Fumarsäure gewinnen und umgekehrt. Aus den Verbindungen, die eine Carboxylgruppe in 2-Stellung des Indolgerüsts besitzen, lassen sich Salze mit starken Basen, wie z.B. Natriumhydroxid, gewinnen und umgekehrt.

- In den erfindungsgemässen Verbindungen ist das Kohlenstoffatom in z.B. 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette asymmetrisch; sie können daher in Form von Racematen oder der entsprechenden Enantiomeren auftreten. Bevorzugt sind diejenigen Enantiomeren, in denen die S-Konfiguration am asymmetrisch substituierten Kohlenstoffatom der 3-Aminopropoxy-Seitenkette besteht.

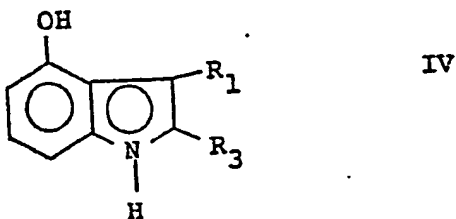
Die Enantiomeren der erfindungsgemässen Verbindungen können auf an sich bekannte Weise erhalten werden, z.B.



durch Verwendung der entsprechenden Enantiomeren der Ausgangsverbindungen, oder durch fraktionierte Kristallisation unter Verwendung von optisch aktiven Säuren.

Die Ausgangsprodukte können analog zu bekannten Methoden
5 erhalten werden.

So erhält man die Verbindungen der Formel II durch Einführung einer Gruppe $-OCH_2-R_x$ durch O-Alkylierung in die Verbindungen der Formel IV,



worin R_1 und R_3 obige Bedeutung besitzen. Die Ver-
10 bindungen der Formel IV werden vorzugsweise in anionischer Form eingesetzt.

Das 4-Hydroxy-1H-indol-2-carbonitril und das 4-Hydroxy-3-methyl-1H-indol-2-carbonitril erhält man z.B. durch Wasserabspaltung aus den entsprechenden 2-Carboxamid-
15 Derivaten, z.B. mit Titaniumtetrachlorid.

Das 4-(2,3-Epoxypropoxy)-1H-indol-2-carbonitril und das 4-(2,3-Epoxypropoxy)-3-methyl-1H-indol-2-nitril erhält man z.B. auch aus den entsprechenden 2-Carboxamid-Derivaten, z.B. mit Trifluoressigsäureanhydrid.

Soweit die Herstellung der benötigten Ausgangsmaterialien nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder nach an sich bekannten Verfahren bzw. analog zu den hier beschriebenen oder analog zu an sich bekannten Verfahren herstellbar.

In den nachfolgenden Beispielen erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden, ohne Korrekturen.



Beispiel 1: 4-{3-[4-(1,2-Dihydro-2-oxobenzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]-2-hydroxypropoxy}-1H-indol-2-carbonitril

5 Ein Gemisch aus 10 g 4-(2,3-Epoxypropoxy)-1H-indol-2-carbonitril und 10,18 g 1-(4-Piperidiny1)-benzimidazol-2(3H)-on in 150 ml Dioxan wird während 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird Aktivkohle zugegeben und filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt, die Kristallisation beginnt unter Zugabe von Aethanol.
10 (Smp. der Titelverbindung nach Umkristallisation aus Tetrahydrofuran/Methylenchlorid: 228-230°; Smp. des Hydrogenmalonats der Titelverbindung: 199° [Zers.]).

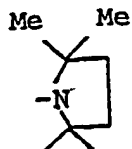
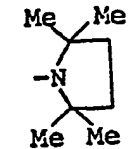
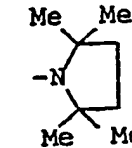
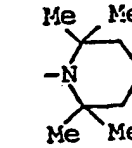
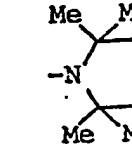
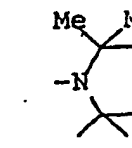
Das Ausgangsmaterial erhält man wie folgt:

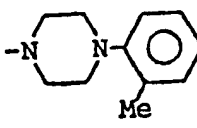
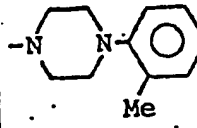
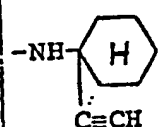
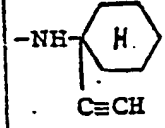
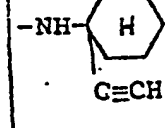
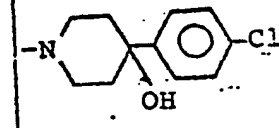
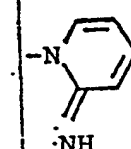
15 7 g 4-(2,3-Epoxypropoxy)-1H-indol-2-carboxamid, 90 ml Dioxan und 7,2 g Pyridin werden unter Rühren auf 10° abgekühlt. 10,45 g Trifluoressigsäureanhydrid in 45 ml Dioxan lässt man bei 10-12° langsam zutropfen. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur fügt man 500 ml
20 Methylenchlorid hinzu, schüttelt zweimal mit je 300 ml Wasser aus und trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat. Die violette Lösung wird durch Talk abfiltriert und eingedampft. Den dickflüssigen Rückstand chromatographiert man durch 200 g Kieselgel (Merck Art. 7733) und eluiert mit Methylenchlorid und
25 1 % Methanol. Die reinen Fraktionen werden in Methylenchlorid/Methanol gelöst, die Lösung eingeeengt und mit Aether versetzt. Die Kristalle werden abfiltriert, mit Aether gewaschen und bei 60° am Vakuum getrocknet [Smp. des 4-(2,3-Epoxypropoxy)-1H-indol-2-carbonitril: 149-151°].

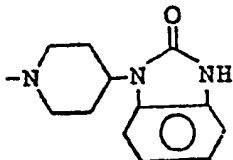
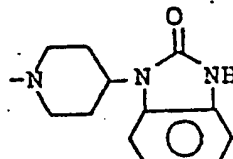
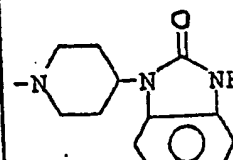
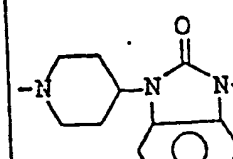
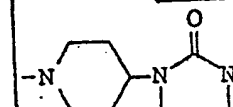


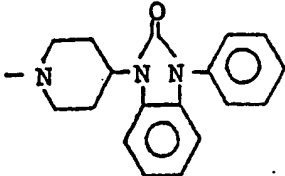
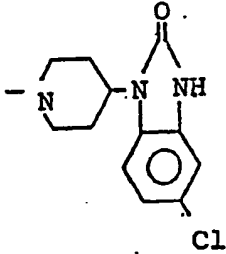
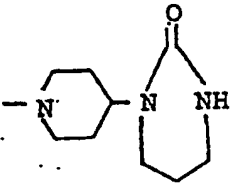
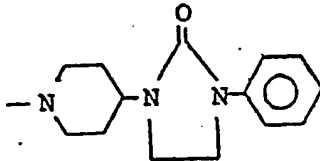
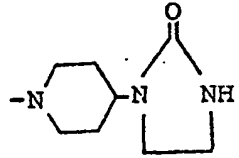
Analog zu Beispiel 1 erhält man, ausgehend von den entsprechenden Verbindungen der Formel II, in denen R_x $\begin{array}{c} \diagup \\ -CH-CH_2 \\ \diagdown \end{array}$ bedeutet, durch Umsetzung mit den entsprechenden Verbindungen der Formel III, folgende Verbindungen der Formel I:

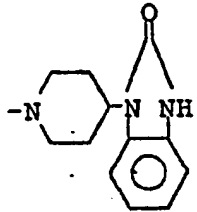
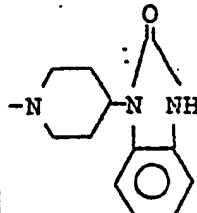


Beisp. Nr.	R ₁	R ₃	R ₂	Smp:
<u>Gruppe a)</u>				
2	H	CN		180-182°
3	H	COOEt		145-146°
4	H	Me		107-109°
5	H	H		fu 231-233°
6	H	CONH ₂		ch 170-172°
7	H	Me		fu 204-206°

Beisp. Nr.	R ₁	R ₃	R ₂	Smp.
<u>Gruppe b)</u>				
8	H	CN		178-180°
9	H	CONH ₂		201-203°
<u>Gruppe c)</u>				
10	H	CN		ch 218° (Zers.)
11	H	Me		hfu 108-110°
12	H	H		154-156°
<u>Gruppe d)</u>				
13	H	CN		hfu 189° (Zers.)
<u>Gruppe e)</u>				
14	H	H		170-171°
<u>Gruppe f)</u>				
15	H	CONH ₂	-NH-C(CH ₂ OH) ₃	190-193°
16	H	H	-NH-C(CH ₂ OH) ₃	144-145°
17	H	COOiPr	-NH-C(CH ₂ OH) ₃	171-173°
18	H	Me	-NH-C(CH ₂ OH) ₃	142-144°
19	H	CN	-NH-C(CH ₂ OH) ₃	
20	Me	CN	-NH-C(CH ₂ OH) ₃	

Beisp. Nr.	R ₁	R ₃	R ₂	Smp:
<u>Gruppe g)</u>				
.21	H	H	-NH-C(NH)NH ₂	nd 230° (Zers.)
<u>Gruppe h)</u>				
22	H	H	1-Adamantyl- amino	99-101°
<u>Gruppe i)</u>				
.23	H	H		210-212°
.24	H	Me		167°
.25	Me	CN		ch 261° (Zers.)
26	H	CN		
27	H	CN		212-214°

Beisp. Nr.	R ₁	R ₃	R ₂	Smp. -
28	H	CN		
29	H	CN		
30	H	CN		
31	H	CN		
32	Me	CN		

Beisp. Nr.	R ₁	R ₃	R ₂	Smp.
33	H	CH ₂ OH		
34	H	CONH ₂		
<p> ch = Hydrochlorid Me = Methyl fu = Bis[base]fumarat Et = Aethyl hfu = Hydrogenfumarat iPr = Isopropyl nd = Bis[base]naphthalin 1,5-disulfonat </p>				

Die erfindungsgemässen Verbindungen zeichnen sich durch interessante pharmakodynamische Eigenschaften aus. Sie können als Heilmittel verwendet werden.

5 Sie zeigen antiarrhythmische Wirkung. Sie können daher als Antiarrhythmika, z.B. zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen, wie Herzflimmern, eingesetzt werden.

Bevorzugt in dieser Indikation sind die Verbindungen, in denen R_2 eine Gruppe a) bis e), g) oder h), insbesondere eine Gruppe a), b), d) oder e) darstellt.

10 Ausserdem zeigen sie eine Blockade von α -Adrenozeptoren. Aufgrund dieser Wirkung können die Verbindungen als α -Adrenozeptorenblocker z.B. zur Prophylaxe und Behandlung von Krankheitszuständen, die mit einer Lähmung der Darmmotilität einhergehen, z.B. vom paralytischen Ileus,
15 verwendet werden.

Bevorzugt in dieser Indikation sind die Verbindungen, in denen R_2 für eine Gruppe i) steht, insbesondere die Verbindungen der Beispiele 1, 23 und 24, insbesondere Beispiel 1.

20 Die Verbindungen zeigen ausserdem antihypertensive Eigenschaften. Aufgrund dieser Wirkung können sie als Antihypertensiva eingesetzt werden.

Bevorzugt in dieser Indikation sind die Verbindungen, in denen R_3 mit der Ausnahme von Methyl obige Bedeutung
25 besitzt, und R_2 eine Gruppe a), f) oder i) darstellt, insbesondere eine Gruppe i), insbesondere die Verbindungen der Beisp. 1 und 23, insbesondere Beispiel 1.



Diejenigen Verbindungen, die in 2-Stellung des Indolringes eine Cyano- oder Carbamoylgruppe tragen, insbesondere eine Cyanogruppe, zeigen ausserdem eine Blockade von β -Adrenozeptoren. Aufgrund dieser Wirkung können sie
5 als β -Adrenozeptorenblocker, u.a. zur Prophylaxe und Therapie von Koronarerkrankungen, wie Angina pectoris, von Zuständen, die mit einer sympathischen Ueberstimulation einhergehen, wie z.B. nervösen Herzbeschwerden, vom Myokardinfarkt, zur Intervallbehandlung der Migräne
10 und zur Behandlung von Glaukoma und Thyreotoxikose eingesetzt werden.

Bevorzugt in dieser Indikation sind die Verbindungen der Beispiele 1, 24 und 25, insbesondere Beispiel 1.

Die Verbindungen der Formel Ib besitzen günstigere
15 Eigenschaften, als für Verbindungen dieses Typs zu erwarten gewesen wäre, wie z.B. β -Blockade im Falle der 2-Cyano- oder 2-Carbamoylverbindungen, in denen R_2^b eine Gruppe i) darstellt, insbesondere im Falle der 2-Cyanoverbindung. Abwesenheit von unerwünschten Neben-
20 wirkungen, lange Wirkungsdauer, usw.

Für obige Anwendungen variieren die zu verwendenden Dosen je nach Art der verwendeten Substanz, der Verabreichung und des zu behandelnden Zustandes. Im allgemeinen werden jedoch befriedigende Resultate mit einer
25 täglichen Dosis von ca. 0,1 mg bis ca 1000 mg erhalten; diese Dosis kann nötigenfalls in 2 bis 4 Anteilen oder auch als Retardform verabreicht werden. Für orale Applikationen enthalten die Teildosen etwa 0,25 mg bis etwa 500 mg der Verbindungen neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen.



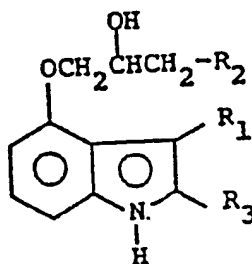
5 Von den Verbindungen in optisch aktiver Form sind diejenigen Verbindungen, in denen das Kohlenstoffatom in 2-Stellung der Seitenkette die (S)-Konfiguration aufweist, β -blockierend aktiver als die entsprechenden (R)-Enantiomeren.

10 Die Verbindungen in freier Form oder in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze können allein oder in geeigneter Dosierungsform verabreicht werden. Die Arzneiformen, z.B. eine Lösung oder eine Tablette, können analog zu bekannten Methoden hergestellt werden.



Patentansprüche:

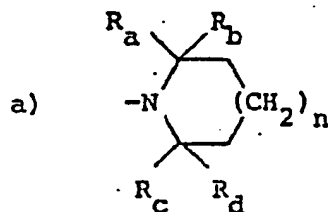
1. Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I,



I

worin

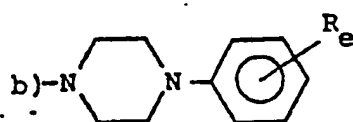
- 5 R_1 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
 R_3 für Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, Carboxyl, Alkoxycarbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl oder Cyano steht und
 R_2 eine Gruppe a) bis i) bedeutet, wobei Gruppen a) bis i) folgende Bedeutung besitzen:



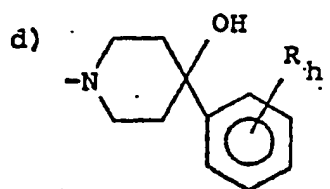
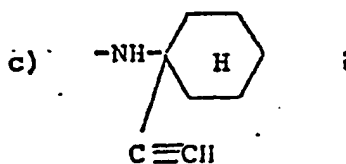
worin n für die Zahl

0 oder 1 steht und R_a bis R_d unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeuten;

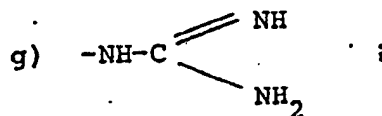
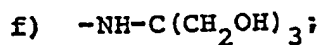
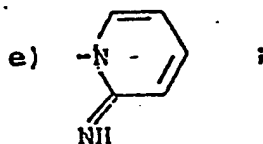


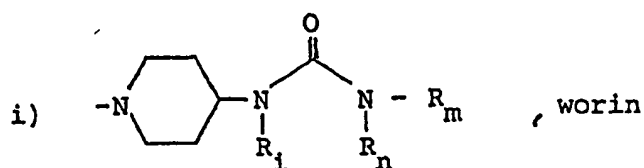


, worin R_e Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet;



, worin R_h Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 bedeutet;





5 R_i zusammen mit R_n für gegebenenfalls durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 substituiertes o-Phenylen steht und,

falls R_3 Cyano bedeutet,

10 R_i zusammen mit R_n ausserdem auch für Niederalkylen steht, das durch 2 oder 3 Kohlenstoffatomen das Stickstoffatom, an das R_i gebunden ist, vom Stickstoffatom, an das R_n gebunden ist, trennt und

15 R_m Wasserstoff oder ein aliphatischer, cycloaliphatischer, cycloaliphatisch-aliphatischer, araliphatischer oder aromatischer Rest oder ein Acylrest bedeutet,

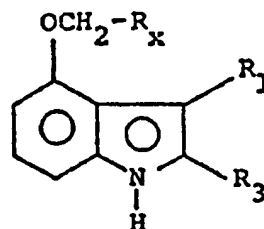
mit den Massgaben, dass

- A) falls R_1 für Wasserstoff und R_2 für eine Gruppe b) stehen,
 R_3 Methyl, Hydroxymethyl, Carbamoyl oder Cyano und
- B) falls R_2 für eine Gruppe h) steht,
 R_3 Wasserstoff, Carbamoyl oder Cyano bedeutet,

und deren physiologisch verträglichen hydrolysierbaren Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt,

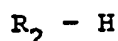


sowie deren Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende Verbindungen der Formel II



II

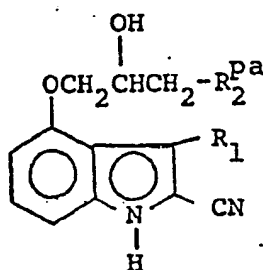
5 worin R_1 und R_3 obige Bedeutung besitzen und
 R_x für eine Gruppe steht, die bei der Umsetzung
 mit einem primären oder sekundären Amin eine
 2-Amino-1-hydroxyäthylgruppe ergibt,
 mit geeigneten Aminen der Formel III



III

10 worin R_2 obige Bedeutung besitzt, umgesetzt und nötigen-
 falls die so erhaltenen Verbindungen der Formel I in
 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette zweckmässig
 verestert, und die so erhaltenen Verbindungen in freier
 Form als Base oder in Salzform gewinnt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung
 der Verbindungen der Formel Ipa

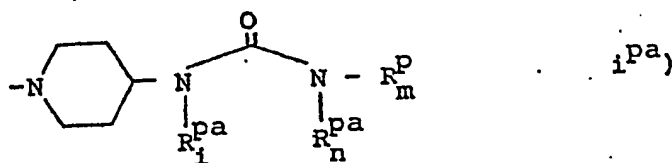


Ipa

worin

R_1 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt
und

5 R_2^{pa} eine Gruppe a), b), c) oder d) bedeutet, wobei
diese Gruppen die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, oder für eine Gruppe i^{pa}



steht, worin

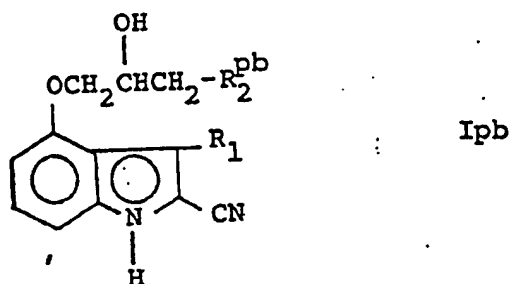
10 R_i^{pa} zusammen mit R_n^{pa} für unsubstituiertes o-Phenylen
oder Alkylen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen steht
und

15 R_m^p Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder
gegebenenfalls durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoff-
atomen, Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder
Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35
mono- oder gleich oder verschieden disubstitu-
iertes Phenyl bedeutet,

20 und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man ent-
sprechende Verbindungen der Formel II, in denen R_1 und
 R_x die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen
und R_3 für Cyano steht, mit geeigneten Aminen der Formel
III, in denen R_2 die oben für R_2^{pa} angegebene Bedeutung
besitzt, umsetzt,
und die so erhaltenen Verbindungen der Formel Ipa in
freier Form als Base oder in Salzform gewinnt.



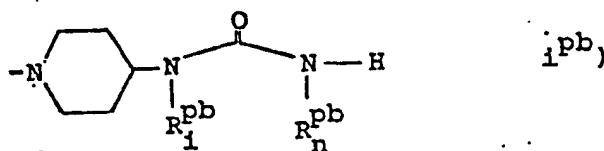
3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ipb,



worin

R_1 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt und

R_2^{pb} eine Gruppe a), b), c), e), f), g) oder h) bedeutet, wobei diese Gruppen die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, oder für eine Gruppe i^{pb}



10

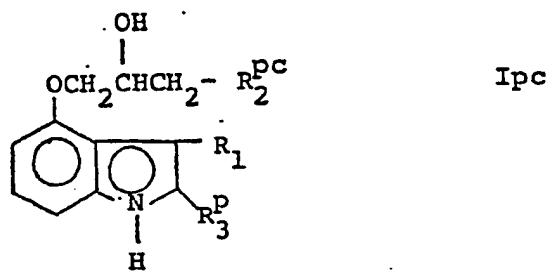
steht, worin

R_1^{pb} zusammen mit R_n^{pb} für unsubstituiertes o-Phylen oder Äthylen steht,

und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende Verbindungen der Formel II, in denen R_1 und

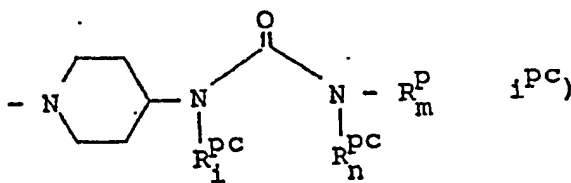
R_x die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen
 und R_3 für Cyano steht, mit geeigneten Aminen der
 Formel III, in denen R_2 die in diesem Anspruch für
 R_2^{pb} angegebene Bedeutung besitzt, umgesetzt,
 5 und die so erhaltenen Verbindungen der Formel Ipb in
 freier Form als Base oder in Salzform gewinnt.

4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung
 der Verbindungen der Formel Ipc



worin

10 R_1 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt,
 R_3^p Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, Carboxyl,
 Alkoxycarbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoff-
 atomen oder Carbamoyl bedeutet und
 R_2^{pc} eine Gruppe a), b), c) oder d) bedeutet, wobei
 15 diese Gruppen die im Anspruch 1 angegebene Be-
 deutung besitzen, oder für eine Gruppe i^{pc})



steht, worin

R_i^{PC} zusammen mit R_n^{PC} unsubstituiertes o-Phenylen bedeutet und

R_m^P die im Anspruch 2 angegebene Bedeutung besitzt,

5 mit der Massgabe, dass

falls R_1 Wasserstoff bedeutet und R_2^{PC} für eine Gruppe :
b) steht,

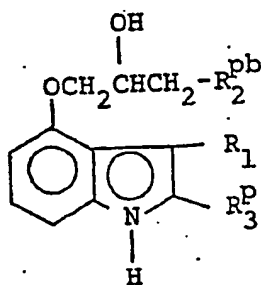
R_3^P Methyl, Hydroxymethyl oder Carbamoyl bedeutet,

10 und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende Verbindungen der Formel II, in denen R_1 und R_x die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und R_3 die in diesem Anspruch für R_3^P angegebene Bedeutung besitzt, mit geeigneten Aminen der Formel III, in denen R_2 die in diesem Anspruch für R_2^{PC} angegebene Bedeutung
15 besitzt, umsetzt,

und die so erhaltenen Verbindungen der Formel Ipc in freier Form als Base oder in Salzform gewinnt.

5. Verfahren nach Anspruch 4 zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ipc, in denen, falls R_1 Wasserstoff bedeutet, R_3^P nicht für Methyl steht.
20

6. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ipd



Ipd



worin

R_1 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung, R_2^{pb} die im
Anspruch 3 angegebene Bedeutung und R_3^p die im
Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen,

5 mit den Massgaben, dass

A') falls R_1 Wasserstoff und R_2^{pb} eine Gruppe b) bedeutet,
 R_3^p für Methyl, Hydroxymethyl oder Carbamoyl
steht,

10 B') falls R_2^{pb} eine Gruppe h) bedeutet,
 R_3^p für Wasserstoff oder Carbamoyl steht und

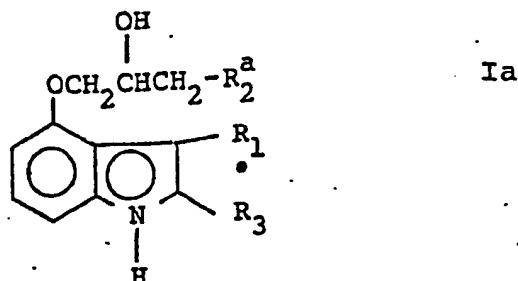
C') falls R_2^{pb} eine Gruppe i^{pb}) bedeutet,
 R_1^{pb} zusammen mit R_n^{pb} für unsubstituiertes
o-Phenylen steht,

15 und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man ent-
sprechende Verbindungen der Formel II, in denen R_1 und
 R_x die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und
 R_3^p die in diesem Anspruch für R_3^p angegebene Bedeutung
besitzt, mit geeigneten Aminen der Formel III, in denen
20 R_2 die in diesem Anspruch für R_2^{pb} angegebene Bedeutung
besitzt, umsetzt,

und die so erhaltenen Verbindungen der Formel Ipd in
freier Form oder in Salzform gewinnt.

7. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung
der Verbindungen der Formel Ia,





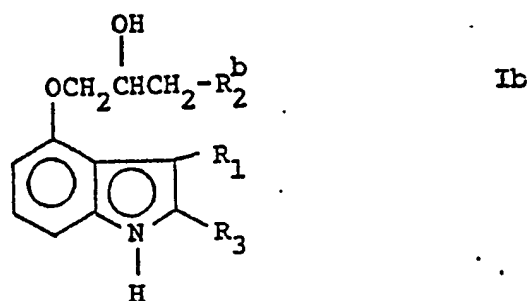
worin R_1 und R_3 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und

R_2^a für eine Gruppe a), b), c), d), e), g) oder h) steht, wobei diese Gruppen die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, inklusive der im Anspruch 1 für R_2 definierten Massgaben A) und B),

und deren physiologisch verträglichen hydrolysierbaren Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, sowie deren Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende Verbindungen der Formel II, in denen R_1 , R_3 und R_x die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit geeigneten Aminen der Formel III, in denen R_2 die in diesem Anspruch für R_2^a angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt, und nötigenfalls die so erhaltenen Verbindungen der Formel Ia in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette zweckmässig verestert, und die so erhaltenen Verbindungen in freier Form als Base oder in Salzform gewinnt.



8. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ib,



worin R_1 und R_3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und

5 R_2^b für eine Gruppe f) oder i) steht, wobei diese Gruppen die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

und deren physiologisch verträglichen hydrolysierbaren Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der
 10 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, sowie deren Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende Verbindungen der Formel II, in denen R_1 , R_3 und R_x die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit geeigneten Verbindungen der Formel III, in denen R_2^b die in
 15 diesem Anspruch für R_2^b angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt,

und die so erhaltenen Verbindungen der Formel Ib nötigenfalls in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette zweckmässig verestert,

und die so erhaltenen Verbindungen in freier Form als Base
 20 oder in Salzform gewinnt.



9. Verfahren nach Anspruch 8 zur Herstellung der Verbindungen _____ in denen, falls R_1 Wasserstoff bedeutet, R_3 nicht für Methyl steht.

5 10. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung vom
4- {3-[4-(1,2-Dihydro-2-oxobenzimidazol-1-yl)piperidin-
1-yl]-2-hydroxypropoxy}-1H-indol -2-carbonitril. und
dessen physiologisch verträglichen hydrolysierbaren
Derivaten, in denen die Hydroxygruppen in 2-Stellung der
3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt,
10 sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man
entsprechende Verbindungen der Formel II, in denen R_1
Wasserstoff, R_3 Cyano und R_X die im Anspruch 1 ange-
gebene Bedeutung besitzen, mit dem 1-(4-Piperidinyl)-
benzimidazol-2(3H)-on umsetzt und nötigenfalls die so
15 erhaltene Verbindung in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-
Seitenkette zweckmässig verestert, und die so erhaltenen
Verbindungen in freier Form oder in Salzform gewinnt.

20 11. Verbindungen der Formel I, worin R_1 , R_2 und
 R_3 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,
und deren physiologisch verträgliche hydrolysierbare
Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung
der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vor-
liegt, sowie deren Salze.

25 12. Verbindungen der Formel Ipa, worin R_1 und R_2^{pa}
die im Anspruch 2 angegebene Bedeutung besitzen, und
deren Salze.



13. Verbindungen der Formel Ipb, worin R_1 und R_2^{pb} die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen, und deren Salze.

5 14. Verbindungen der Formel Ipc, worin R_1 , R_2^{pc} und R_3^p die im Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen, und deren Salze.

10 15. Verbindungen der Formel Ipc, wie im Anspruch 14 definiert, mit der Massgabe, dass, falls R_1 Wasserstoff bedeutet, R_3^p nicht für Methyl steht, und deren Salze.

16. Verbindungen der Formel Ipd, worin R_1 , R_2^{pb} und R_3^p die im Anspruch 6 angegebene Bedeutung besitzen, und deren Salze.



17. Verbindungen der Formel Ia, worin R_1 , R_3 und R_2^a die im Anspruch 7 angegebene Bedeutung besitzen, und deren physiologisch verträgliche hydrolysierbare Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, sowie deren Salze.

18. Verbindungen der Formel Ib, worin R_1 , R_3 und R_2^b die im Anspruch 8 angegebene Bedeutung besitzen, und deren physiologisch verträgliche hydrolysierbare Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, sowie deren Salze.

19. Verbindungen der Formel Ib, wie im Anspruch 18 definiert, mit der Massgabe, dass, falls R_1 Wasserstoff bedeutet, R_3 nicht für Methyl steht, und deren physiologisch verträgliche hydrolysierbare Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, sowie deren Salze.

20. Das 4-{3-[4-(1,2-Dihydro-2-oxobenzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]-2-hydroxypropoxy}-1H-indol-2-carbonitril und dessen physiologisch verträgliche hydrolysierbare Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, sowie deren Salze.



21. Heilmittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch verträgliche. hydrolysierbare Derivate:, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, bzw. deren physiologisch verträgliche. Salze, enthalten.



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/CH 79/00091

I. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ³		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder sowohl nach der nationalen Klassifikation als auch nach der IPC C 07 D 209/08; C 07 D 209/42; C 07 D 401/14; C 07 D 401/12; C 07 D 403/12; A 61 K 31/40// G 7'D 405/12		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff ⁴		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl ² .	C 07 D 209/08; C 07 D 401/12; C 07 D 401/14; C 07 D 403/12; A 61 K 31/40	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁵		
III. ALS BEDEUTSAM ANZUSEHENDE VERÖFFENTLICHUNGEN¹⁴		
Art +	Kennzeichnung der Veröffentlichung, ¹⁶ mit Angabe, soweit erforderlich, der in Betracht kommenden Teile ¹⁷	Betr. Anspruch Nr. ¹⁸
	DE, A, 1593901, veröffentlicht am 29. Oktober 1970, siehe die Zusammenfassung, Imperial Chemical Industries Ltd. ---	1-21
	FR, A, 1547056, veröffentlicht am 22. November 1968, siehe Seite 4, Zusammenfassung, Sandoz S.A. ---	1-21
	CH, A, 469002, veröffentlicht am 15. April 1969, siehe Seite 1, Spalten 1 und 2, Sandoz AG -----	1-21
+ Besondere Arten von angegebenen Veröffentlichungen: ¹⁵		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert</p> <p>"E" frühere Veröffentlichung, die erst am oder nach dem Anmeldedatum erschienen ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die aus anderen als den bei den übrigen Arten genannten Gründen angegeben ist</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem Anmeldedatum, aber am oder nach dem beanspruchten Prioritätsdatum erschienen ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung die am oder nach dem Anmeldedatum erschienen ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben wurde</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung</p> </div> </div>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des tatsächlichen Abschlusses der Internationalen Recherche ² 6. September 1979		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts ² 17. September 1979
Internationale Recherchenbehörde ¹ EUROPÄISCHES PATENTAMT		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten ²⁰ G.L.M. KRUYDENBERG

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/CH 79/00091

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ³		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
C 07 D 209/08; C 07 D 209/42; C 07 D 401/14; C 07 D 401/12; C 07 D 403/12; A 61 K 31/40 G 7 D 405/12		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁴		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ²	C 07 D 209/08; C 07 D 401 /12; C07 D 401/14; C 07 D 403/12; A 61 K 31/40	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁴		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴		
Category ⁶	Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
	DE, A, 1593901, published on 29 October 1970, see abstract, Imperial Chemical Industries Ltd.	1 - 21
	FR, A, 1547056, published 22 November 1968, see page 4, abstract Sandoz S .A.	1 - 21
	CH, A, 469002, published 15 April 1969, see page 1, column 1 & 2, Sandoz AG	1 - 21
<p>¹⁶ Special categories of cited documents:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" document defining the general state of the art</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document cited for special reason other than those referred to in the other categories</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"P" document published prior to the international filing date but on or after the priority date claimed</p> <p>"T" later document published on or after the international filing date or priority date and not in conflict with the application, but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search ³	Date of Mailing of this International Search Report ³	
6 September 1979 (9 - 6 - 1979)	17 September 1979 (9 - 17 - 1979)	
International Searching Authority ¹	Signature of Authorized Officer ²⁰	
EUROPEAN PATENT OFFICE		